ژنتیک مولکولی و ژن درمانی در سرطان مری: *مقاله مروری*

محمدرضا نوری دلویی[۱*]
رادین ماهرالنقش،[۲] محمد کاظم سیاح[۲]

۱- گروه ژنتیک پزشکی
۲- دانشجوی رشته پزشکی

دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

[*] نویسنده مسئول: تهران، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
تلفن: ۸۸۹۵۳۰۰۵ -۰۲۱
email: nooridaloii@sina.tums.ac.ir

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۹/۰۸/۲۶ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۰/۰۱/۲۷

چکیده

سرطان مری با حدود ۳۸۶۰۰۰ مرگ و میر در سال، ششمین عامل مرگ ناشی از سرطان در جهان است، که حاصل مجموعه عامل‌های محیطی مانند دود تنباکو، رفلاکس معدی- مروی و تغییرات ژنتیکی است. رفلاکس معدی- مروی مزمن معمولا به جایگزینی مخاط سنگفرشی توسط مخاط بارت نوع روده‌ای و متاپلاستیک منجر می‌شود. بر خلاف آدنوکارسینوم مری، عامل‌های خطر و ساز و کارهای متفاوت مولکولی از جمله جهش در انکوژن‌ها و ژن‌های سرکوب‌گر تومور در ایجاد کارسینوم سلول سنگفرشی مری نقش دارند. مطالعات مولکولی، ناهنجاری‌های ژنتیکی را مانند دگرگونی در بیان ژن‌های P53، P16، سیکلین D1، EGFR، E-cadherin، COX-2، iNOS، RARها، Rb، hTERT، P21، APC، c-MYC، VEGF، TGTα، NF-κB در کارسینوم سلول سنگفرشی مری و آدنوکارسینوم مری نشان داده‌اند. در زمینه نقش چند شکلی ژن‌های متفاوت در خطر ابتلا به سرطان مری، بررسی‌های گوناگونی انجام شده است. توجه به تغییرات اساسی مشتمل بر خودکفایی و خوداتکایی در پیام‌های رشد، عدم حساسیت به پیام‌های ضد رشد، پرهیز از آپوپتوز، تکثیر بالقوه نامحدود، رگ‌زایی پایدار و تهاجم بافتی و متاستاز ضروری است. ترکیبات گوناگونی مانند بستاتین، Curcumin، تمشک سیاه، ۵- لیپواکسیژناز (LOX)، مهار کننده‌های COX-2 شناسایی شده‌اند که در مهار سرطان‌زایی در مری نقش دارند. رویکردهای متفاوت ژن درمانی مانند ژن درمانی با استفاده از جایگزینی P53، ژن درمانی با استفاده از جایگزینی p21WAF1 و درمان با واسطه ژن‌های خودکشی تاکنون آزمایش شده است. تلاش‌هایی در جهت استفاده از نانو فن‌آوری و فن‌آوری آپتامر نیز در دست ابداع است.

کلمات کلیدی: سرطان، مری، رفلاکس معدی- مروی، متاپلازی، دیسپلازی، ژنتیک مولکولی، ژن درمانی.

مقدمه و اپیدمیولوژی: سرطان مری (Cancer the esophagus) با حدود ۳۸۶۰۰۰ مرگ و میر در سال، ششمین عامل مرگ ناشی از سرطان در جهان است. میزان مرگ و میر ناشی از سرطان مری در سال، از حدود ۳ در 10^5 نفر سال در سفید پوستان ایالات متحده آمریکا تا بیش از ۱۰۰ در 10^5 نفر سال در برخی از نواحی چین متغیر است. این سرطان به انواع گوناگونی تقسیم می‌شود که دو نوع (کارسینوم سلول سنگفرشی مری (Esophageal Squamous Cell Carcinoma (ESCC و آدنوکارسینوم مری Esophageal (EAC) Adenocarcinoma آن بسیار رایج است.[۱] اگرچه عامل‌های خطر و اپیدمیولوژی ESCC و EAC با هم متفاوت‌اند، اما پیش‌آگهی هر دو بسیار ضعیف است، به نحوی که بقای پنج ساله بیماران، ۱۰ تا ۱۳ درصد گزارش شده است.[۲] مطالعات اپیدمیولوژی گسترده‌ای در کشورهای متفاوت در زمینه عامل‌های خطر، بروز و شیوع انجام گرفته است. در ایالات متحده آمریکا و کشورهای غربی که از وضعیت اقتصادی خوبی بهره‌مند هستند، میزان بروز EAC از ESCC سبقت گرفته است. در مطالعات انجام گرفته در زمینه بروز EAC در ایالات متحده آمریکا، مشخص شده است در حالی که تا سال ۱۹۵۰ حتی از وجود EAC اطلاعی در دست نبوده است، در سال ۲۰۰۰ سرعت افزایش بروز آن از سایر سرطان‌ها پیشی‌گرفته است. شاید بتوان این افزایش چشم‌گیر در EAC را توسط افزایش قابل توجه در مبتلایان به مری‌بارت (Barrett's esophagus) توضیح داد. آمار به دست آمده در ایالات متحده آمریکا حاکی از رشد ۴۶۰ درصدی در مردان سفید پوست و ۳۳۵ درصدی در زنان سفید

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-09-17]

پوست بین سال‌های ۱۹۷۵ تا ۲۰۰۴ می‌باشد.[۳] در سال ۲۰۰۹ در ایالات متحده آمریکا، EAC دو سوم موارد سرطان مری را به خود اختصاص داده است.[۴] این در حالی است که در کشورهای شرق آسیا و آسیای مرکزی از جمله ایران، ESCC رایج‌تر است.[۳] مطالعات انجام شده در ایران نشان‌دهنده میزان بالای خطر ابتلا به سرطان مری در نواحی ساحلی دریای خزر (شمال ایران) است.[۱] هم‌چنین مطالعات سال ۲۰۰۸ که در استان کرمان انجام گرفته است بیان‌گر افزایش ۱۱ درصدی خطر ابتلا به EAC در سال است. در حالی که خطر ابتلا به ESCC کم و بیش ثابت بوده است.[۵]

عامل‌های خطر در ابتلا به سرطان مری: این سرطان مانند سایر سرطان‌ها، حاصل مجموعه عامل‌های محیطی و تغییرات ژنتیکی است. عامل‌های خطر در EAC و ESCC با هم متفاوت هستند. برای نمونه، عامل‌های محیطی و رژیم غذایی به شدت با ESCC در ارتباط هستند، درحالی که رفلاکس (جریان برگشتی) معدی- مروی (Gastro-Esophageal reflux) مکرر و واکنش‌های التهابی پس از آن (مری بارت) نقش بسیار مهمی در EAC بازی می‌کند.[۴] خلاصه‌ای از عامل‌های خطر موثر در ESCC در جدول ۱ ذکر شده است. توقف مصرف الکل و تنباکو خطر ابتلا به سرطان را کاهش می‌دهد.[۶] به نظر می‌رسد که ESCC همراه با HPVهای پرخطر، معمولا در کشورهایی که خطر بالاتری برای ESCC دارند رایج‌تر است. ویروس پاپیلومای انسانی (Human Papilloma Virus (HPV ویروسی است که علت اصلی سرطان گردن رحم محسوب می‌شود. متاآنالیز انجام شده توسط Syrjanen در سال ۲۰۰۲ نشان داد که HPV DNA در ۱۵/۲ درصد ESCCها وجود دارد.[۷-۱۰] هلیکوباکتر پیلوری (Helicobacter pylori یا H.pylori) نیز که به طور مکرر در مخاط معده کلونیزه می‌شود و به ویژه سویه +CagA، به عنوان یک عامل خطر برای سرطان معده محسوب می‌شود، می‌تواند به عنوان یک عامل محافظت کننده در برابر EAC به شمار آید. شواهد اپیدمیولوژیک بسیاری مبنی بر این همراهی وجود دارد. برای نمونه در ایالات متحده آمریکا کاهش شیوع عفونت H.pylori، با افزایش قابل توجه در بروز EAC همراه بوده است.[۱۱-۱۴]

تغییرات مولکولی در سرطان مری:

۱- تغییرات مولکولی در EAC: رفلاکس معدی- مروی مزمن یا GERD به عنوان مهم‌ترین عامل تاثیرگذار در ایجاد EAC در نظر گرفته می‌شود. روی هم انباشته شدن خطاهای کروموزومی مانند آنیوپلوییدی و از دست رفتن هتروزیگوسیتی Loss of Heterozygosity (LOH)، تغییرات ژنتیکی ویژه و ناهنجاری‌های اپی‌ژنتیکی ژن‌های سرکوب‌گر تومور، مشخص کننده این بدخیمی می‌باشد.[۶] تغییرات دیگر شامل افزایش فعالیت تلومراز و تغییرات اپی‌ژنتیکی مانند بیش متیله شدن است که در بخش ژنتیک مولکولی بررسی شده است.[۶]

۲- تغییرات مولکولی در ESCC: بر خلاف آدنوکارسینوم مری، عامل‌های خطر و ساز و کارهای متفاوت مولکولی در ایجاد ESCC نقش دارند.[۶] نمونه‌های مرسومِ ژن‌های سرکوب‌گرِ تومور شامل Rb و p53 است که مطالعات، نقش جهش این دو ژن را در مراحل آغازین ESCC نشان داده است. جهش در ژن BCL-2 که نقش ضد آپوپتوزی دارد، نیز مشاهده شده است.[۶و۱۵و۱۶] یکی از عامل‌های تاثیرگذار کارکرد بر ژن‌های سرکوب‌گر تومور، ریز ماهواره‌ها (Micro-satellites) هستند. پژوهش‌ها نشان داده است که تغییر در ریزماهواره‌ها یکی از عامل‌های مهم است که می‌تواند سلول‌های طبیعی را به سلول‌های نامیرا و نئوپلاستی تبدیل کند. بعضی از جایگاه‌های ریز ماهواره‌ها در نقاط داغِ LOH در برخی از بدخیمی‌ها وجود دارند. ژن‌های سرکوب‌گر تومور در نزدیکی این نقاط داغ قرار گرفته‌اند LOH. یکی از ساز و کارهایی است که در غیر فعال شدن ژن‌های سرکوب‌گر تومور نقش دارد.[۸و۹و۱۷] یکی از ساز و کارهای بسیار مهم در ایجاد نئوپلاسم، تغییرات اپی‌ژنتیک به ویژه متیله شدن بازهای ناحیه پروموتور ژن است، که موجب غیر فعال شدن ژن‌های سرکوب‌گر تومور و تنظیم چرخه سلولی می‌شود. خاموش‌سازی اپی‌ژنتیکی عامل‌های رونویسی نیز به فقدان بیان ژن منجر می‌شود.[۶و۱۸] متیله شدن جزیره CpG (CpG island یا CGI) در ناحیه پیش‌برنده، موجب خاموش شدن ژن پایین دست شده که به عنوان ساز و کار اپی‌ژنتیکیِ اصلی در غیر فعال شدن ژن‌های سرکوب‌گر تومور شناخته می‌شود.[۸و۱۸و۱۹]

مطالعات ژنتیک مولکولی: مطالعات مولکولی سرطان مری، ناهنجاری‌های ژنتیکی را مانند دگرگونی در بیان ژن‌های p53، p16، سیکلین D1، EGFR، E-cadherin، COX-2، iNOS، RARها، Rb، hTERT، p21، APC، c-MYC، VEGF، TGTα، NF-κB در EAC و ESCC نشان داده‌اند. در بسیاری از موارد دگرگونی‌های ژنتیکی معینی

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-09-17]

به طور مشترک در EAC و ESCC مشاهده شده است، اما در برخی از موارد بیان مکرر و نابه‌جای ژن‌ها در یکی از انواع سرطان مری بیش از نوع دیگر ذکر شده است. بیان ژن‌های تغییر یافته اغلب با عامل‌های خطر سرطان مری ارتباط نزدیکی دارد.[۲۰و۱۴و۴]

۱- p53: p53 از مهم‌ترین ژن‌های سرکوب کننده تومور است و کارکرد اولیه آن حفظ پایداری ژنتیکی انسان و ظرفیت ترمیم DNA است. میزان بروز جهش در p53 در هر دو نوع سرطان مری بالا گزارش شده است. مطالعه ۹۸ نمونه SCC در بیمارستان‌های تهران بیانگر جهش ژن p53 در ۵۰ درصد از تومورها می‌باشد. رایج‌ترین جهش در هر دو جنس مذکر و مونث، تغییر C>T در جزایر CpG و در جنس مذکر جهش جفت باز A:T بوده است. سطح بالای جهش C>T در جزایر CpG بیانگر یک فرایند التهابی است که در تکامل SCC در ایران نقش دارد. بروز بالای جهش A:T در جمعیت مذکر بیانگر نقش استفاده از اوپیوم (Opium)ها و سایر رفتارهای رایج در مردان می‌باشد.[۱]

۲- p16: پروتیین p16 یک تنظیم کنندهٔ چرخهٔ سلولی و مهار کنندهٔ کینازهای وابسته به سیکلین Cyclin-Dependant Kinase (CKD) ۴ و ۶ است. غیرفعال شدن ژن p16 توسط سه ساز و کار متفاوت بیش متیله شدن پروموتور ژن، جهش همراه با از دست رفتن دومین آلل و حذف هوموزیگوس انجام می‌شود.[۴] اطلاعات به دست آمده از ۱۳۴۶ بیوپسی در ۳۰۴ بیمار نشان می‌دهد که ۶۰ درصد جهش‌ها در سه جایگاه bp172 (R58X)، bp238 (R80X) و bp247 (H83Y) رخ داده است که همه آن‌ها از نوع تغییر C>T بوده‌اند. جهش در جفت بازهای ۱۷۲ و ۲۳۸ به ایجاد پروتیین دم بریده منجر می‌شود.[۲۰] خاموش شدن ژن p16 چه از طریق متیله شدن و چه به شیوه LOH و جهش‌های احتمالی، در ESCC یا ضایعات دیس‌پلاستیک مری رخ می‌دهد. مطالعات نشان داده است که متیله شدن پروموتور ژن p16 یک ساز و کار غالب برای غیر فعال کردن این ژن است.[۴]

۳- سیکلین D1: پروتیین سیکلین D1 نقش حیاتی در پیشرفت چرخهٔ سلولی در مرحله G1 دارد. بیان بیش از حد ژن سیکلین D1 در ESCC در ۲۳ تا ۷۳٪ از نمونه‌ها گزارش شده است. افزایش بیان سیکلین D1 در مری بارت با افزایش خطر EAC همراه است. افزایش بیان سیکلین D1 در EAC به ویژه در ضایعات نوع روده‌ای رایج‌تر است.[۹و۸و۴]

۴- p27: بیش از ۸۰٪ موارد EAC نشان‌دهندهٔ سطوح پایین پروتیین p27 است. این در حالی است که مقدار mRNA آن در سلول افزایش یافته است. برای این که p27 بتواند نقش توقف چرخه سلولی را ایفا نماید باید در هسته تجمع یابد، در حالی که گزارشات نشان می‌دهد دیسپلازی درجه بالا High Grade Dysplasia (HGD) دارای تجمع سیتوپلاسمی این پروتیین است. فقدان تجمع هسته‌ای این پروتیین با افزایش عمق تهاجم، متاستاز به عقده‌های لنفاوی و کاهش بقا همراه است. بنابراین برای ارزشمند بودن p27 به عنوان یک نشانگر باید تجمع و وضعیت پس ترجمه‌ای آن بررسی شود.[۲۱]

۵- گیرنده عامل رشد اپیدرمی: گیرنده عامل رشد اپیدرمی Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)، یک گیرنده تیروزین کینازی است که نقش مهمی در رشد و نمو سلول و تومورزایی دارد. EGFR از طریق Ras، یکی از MAPKها (Mitogen-activated protein kinase) را فعال می‌کند. سپس ERK۱/۲ را فعال نموده که وارد هسته شده و بیان ژن‌هایی از جمله c-Jun و c-Fos (که هر دو بخشی از خانواده ژن AP-1 هستند) و نیز COX-2 را افزایش می‌دهد.[۴]

۶- E-cadherin: E-cadherin متعلق به خانواده Cadherin از مولکول‌های چسبندگی سلول به سلول وابسته به Ca2+ است که ارتباطات بین سلولی را القاء و نگهداری می‌کند. کاهش سطح پروتیین E-cadherin نه تنها در دیسپلازی بارت و EAC، مشاهده شده است، بلکه با پیش‌آگهی ضعیف نیز مرتبط است. تومورهای همراه با کاهش بیان E-cadherin، دارای تهاجم عمیق‌تر، متاستاز و تهاجم بیش‌تر به غدد لنفاوی نسبت به تومورهایی با حفظ بیان E-cadherin در ESCC هستند. مطالعات تکمیلی نشان داد که کاهش بیان E-cadherin تشخیص داده شده توسط روش ایمونوهیستوشیمی، با بیش متیله شدن پروموتور ژن E-cadherin همراه است.[۴]

۷- COX-2: سیکلواکسیژناز، آنزیم کلیدی در متابولیسم اسید آراشیدونیک است و بیوسنتز پروستاگلاندین H2 (پیش‌ساز پروستانوییدها) را کاتالیز می‌کند.[۴] تنظیم رونویسی، فرایند اصلی در تنظیم بیان COX-2 می‌باشد.[۱۲] بیان بیش از حد آنزیم COX-2 به فراوانی در سرطان‌های گوناگون، دیده شده است. به نظر می‌رسد که سهم COX-2 در سرطان‌زایی و فنوتیپ بدخیم سلول‌های تومور، به توانایی‌های آن در ۱- افزایش تولید پروستاگلاندین‌ها، ۲- تبدیل عامل‌های پیش سرطانی به سرطان‌زا، ۳- مهار آپوپتوز، ۴- افزایش رگ‌زایی، ۵- تعدیل التهاب و کارکرد سیستم ایمنی بدن و ۶- افزایش

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-09-17]

توان تهاجمی سلول تومور، مربوط باشد.[۴]

۸- RAR-β2: بیان RAR-β2 اغلب و به تدریج در بافت‌های پیش سرطانی و بدخیم مری از دست می‌رود. بسیاری از سلول‌های سرطانی مری، ریه و پستان که RAR-β2 را بیان نمی‌کنند به درمان رتینویید مقاوم هستند. احیای بیان RAR-β2، رشد سلول‌های ESCC را سرکوب و آپوپتوز را القا نموده و مانع شکل‌گیری تومور در محیط آزمایشگاه و در موش می‌شود. پژوهش‌های تکمیلی نشان داده است که کاهش بیان RAR-β2 با افزایش بیان RAR-β4 در بافت سرطانی مری همراه است. بر روی هم، این مطالعات نشان داده است که RAR-β2 نقش مهمی در سرکوب پیشرفت سرطان دارد. بنابراین می‌توان گفت که RAR-β2 یک ژن سرکوب‌گر تومور است.[۴]

۹- ژن ۱ القا شده توسط گیرنده رتینوییـد: ژن ۱ القا شده توسط رتینوئید Retinioid Receptor Induced Gene 1 (RRIG1) یک ژن القا شده توسط گیرنده رتینوئید است که به طور متمایز توسط سلول‌های RAR-β2 منفی و RAR-β2 مثبت در ESCC بیان می‌گردد. RRIG1 به طور گسترده در بافت‌های طبیعی بیان می‌شود اما بیان آن در بسیاری نمونه‌های سرطانی از جمله EAC و ESCC از دست رفته است. BPDE قادر است که بیان RRIG1 را مهار نماید. RRIG1 تاثیر RAR-β2 را بر رشد سلولی و بیان ژن (مانند ERK1/2 و COX2) میانجی‌گری می‌کند.[۴]

۱۰- ژن ۴ مرتبط با سرطان مری: ژن ۴ مرتبط با سرطان مری Esophageal Cancer Related Gene 4 (ECRG4)، ژن جدیدی است که توسط Lin-Wei Li در سال ۲۰۰۹ شناسایی و کلون شده است. این ژن در بین گونه‌های گوناگون به شدت حفاظت شده است که احتمالا به دلیل نقش مهم آن در سلول‌های یوکاریوت می‌باشد.[۲۲] در مطالعه‌ای که این گروه انجام دادند، بیان ECRG4 در ESCC توسط متیله شدن پروموتور کاهش می‌یابد. با استفاده از دمتیله شدن می‌توان بیان آن را در سلول‌های ESCC به حالت اول برگرداند. همراهی قابل توجهی بین تنظیم رو به پایین بیان ECRG4 و اندازهٔ اولیهٔ تومور، متاستاز موضعی به گره‌های لنفاوی و مراحل آسیب شناختی بالینی در ESCC وجود دارد. بیان بالای ECRG4 با بقای طولانی بیماران ESCC رابطه دارد.[۲۲]

۱۱- ژن‌های ترمیم DNA: در مورد تغییرات ژن‌های ترمیم DNA

جدول- ۱: قدرت ارتباط عامل‌های محیطی با سرطان سلول سنگفرشی مری در ایالات متحده آمریکا، نواحی پرخطر در چین و در شمال شرقی ایران.[۱]

عامل‌های خطر	ایالات متحده آمریکا	چین	ایران، استان گلستان
دود تنباکو	بسیار قوی	متوسط	متوسط
مصرف الکل	بسیار قوی	فاقد ارتباط	فاقد ارتباط
مصرف تریاک	فاقد داده	فاقد داده	محتمل
نوشیدنی‌های داغ	فاقد داده	محتمل	محتمل
وضعیت اجتماعی- اقتصادی پایین	قوی	قوی	قوی
کمبود مواد غذایی			
دریافت کم میوه و سبزیجات	متوسط	متوسط	متوسط
کمبود سلنیوم	فاقد داده	قوی	فاقد ارتباط
کمبود روی	فاقد داده	قوی	فاقد داده
هیدروکربن‌های آروماتیک چندحلقه‌ای	محتمل	محتمل	محتمل
ترکیبات N- نیترو	محتمل	محتمل	محتمل
الیاف سیلیس	فاقد داده	فاقد داده	فاقد داده
عوامل ویروسی	نامشخص	نامشخص	فاقد داده
بهداشت نامناسب دهان	فاقد داده	متوسط	محتمل
تماس با حیوانات	فاقد داده	فاقد داده	محتمل

بسیار قوی و قوی: نشان‌دهنده خطر نسبی بالا، متوسط: نشان‌دهنده خطر نسبی نسبتا بالا. محتمل: داده‌ای از خطر نسبی ندارد. اما داده‌های متفرقه نشان‌دهنده احتمال وجود ارتباط است. فاقد ارتباط: شواهد نشان‌دهنده عدم وجود ارتباط است. نامشخص: نتایج متناقض

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-09-17]

جدول- ۲: ژن درمانی برای سرطان مری

راهبرد	ژن هدف	ناقل تحویل دهنده ژن	منبع
درمان با جایگزینی ژن	p53	Retrovirus	Matsubara et al, 1999b
	P53	Adenovirus	Shimada et al, 2001
			Shimada et al, 2006
	P53	Electroporation	Matsubara et al, 2001b
	P53	Adenovirus	Oohira et al, 2004
	P21WAF1	Adenovirus	Fujii et al, 2001
	P21WAF1	Gene gun	Tanaka et al, 2004
درمان با ژن خودکشی	HSV-TK	Retrovirus	Matsubara et al, 1999a
	HSV-TK	Retrovirus	Matono et al, 2003
	UPRT	Adenovirus	Nakamura et al, 2001
	UPRT, HSV-TK (Double suicide gene therapy)	Adenovirus (AxCA.UT)	Shimizu et al, 2001
درمان ایمونوژن	IL-2	Retrovirus	Matsubara et al, 1998
	GM-CSF	Retrovirus	Sugaya et al, 1998
	IL-21, IL-23	Retrovirus	Shan et al, 2004
	TNF-α	Adenovirus	Gupta et al, 2002
	IFN-β	Cationic multilamellar liposome	Tsunoo et al, 2002
	GM-CSF, IL-2	Electroporation	Matsubara et al, 2001a
درمان خودکشی/ ایمونوژن	HSV-TK, IL-21	Electroporation	Hanari et al, 2007
درمان اونکولیتیک	ویروس		
		HSV type -1 (NV1066)	Stiles et al, 2003
		Adenovirus (Ad5/Ad3-chimeric Cox-2) Poromoter – driven conditionally replicative adenovirus)	Davydova et al, 2004

(مانند ATM) در سرطان مری، مطالعات اندکی انجام شده است. BPDE می‌تواند به ژن ATM متصل شود. BPDE سطح پروتیین ATM و شکستگی دو زنجیره‌ای DNA را در سلول‌های سرطانی مری افزایش می‌دهد. مری بارت به طور مکرر نسخه‌های توالی DNA را که شامل ژن ATM است، به دست می‌آورد.[۴]

۱۲- ژن XRCC1: پروتیین XRCC1 که توسط ژن X-ray repair cross-complementing group 1 یا XRCC1 رمزگذاری می‌شود، یکی از اجزای مهم مسیر ترمیم به روش برش باز می‌باشد. XRCC1، آسیب باز و شکستگی در DNA تک‌رشته‌ای را که توسط پرتو یونیزه کننده و عامل‌های آلکیله کننده ایجاد می‌شود، ترمیم می‌کند.[۲۳] ژن XRCC1 بر روی کروموزوم 19q13.2 قرار دارد و ۱۷ اگزون دارد. اندازه این ژن حدود ۳۱/۹ kb است. ۲۳ عدد SNPی رمزکننده غیر مترادف (Nonsynonymous coding SNP) در این ژن وجود دارد. از این میان، سه چند شکلی رایج‌تر هستند که به جانشینی اسید آمینه در کلید رمز ۱۹۴ منجر می‌شوند. چند شکلی Arg399Gln رایج‌ترین نوع است که در سمت پایانه COOH قلمرو واکنشی PARP (PARP interacting domain) قرار گرفته است. Liping Dai، در سال ۲۰۰۹ پژوهشی در زمینه نقش چند شکلی‌های نام برده انجام داده و نشان دادند که ژنوتیپ هوموزیگوت Gln/Gln و ژنوتیپ هتروزیگوت Arg/Gln در چند شکلی Arg399Gln، با افزایش خطر ابتلا به ESCC همراه

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-09-17]

نیست.[۲۳]

۱۳- گلوتاتیون S-ترانسفراز: اغلب مواد سرطان‌زای محیطی، توسط آنزیم‌های مرحله I اکسید و فعال شده، سپس توسط آنزیم‌های مرحله II مانند گلوتاتیون S-ترانسفراز (Glutathione S-Transferase (GST سم‌زدایی می‌شوند.[۲۴]

GST-P1 ایزوفرم اصلی GST می‌باشد که در بافت پوششی مری انسان بیان می‌شود و از نظر ژنتیکی، چند شکلی است. ژن GST-P1 دارای دو گونه چند شکلی است، یکی در کلید رمز ۱۰۵ (تغییر ایزولوسین به والین) و دیگری در کلید رمز ۱۱۴ (تغییر آلانین به والین).[۲۴] پژوهش‌های انجام شده توسط Sharifi در سال ۲۰۰۸ نشان می‌دهد میان گونه ایزولوسین یا والین (در کلید رمز ۱۰۵ ژن GST-P) و خطر ابتلا به ESCC و هم‌چنین میان ژنوتیپ GST-P و بیان p53 در بافت مری، ارتباطی وجود ندارد.[۲۴]

۱۴- ریز RNAها: ریز RNAها (miRNAs یا MicroRNAs) دسته‌ای از RNAهای کوچک غیر رمزدار می‌باشند که با هدف‌گیری mRNAها به روش شکستن یا مهار ترجمه، در تنظیم بیان ژن نقش دارند. بی‌نظمی miRNAها در بسیاری از تومورها مانند سرطان پستان، لوسمی، سرطان ریه و سرطان کولون گزارش شده است.[۲۵] پژوهش‌ها نشان می‌دهد که miR-21 در تنظیم تزاید و تهاجمِ ESCC نقش دارد. هم‌چنین پلی سیسترون miR-106b-25 که به روش تقویت ژنومی فعال می‌شود، در پیشرفت نئوپلاسم مری نقش مهمی دارد.[۲۵] miRNAها می‌توانند از طریق تاثیر بر چندین مسیر پیام‌رسانی، به عنوان فعال کننده یا مهارکننده متاستاز تومور عمل کنند. مطالعات Ye در سال ۲۰۰۸ نشان داده است که SNP در ناحیه pre-miR423 با اثر قابل توجه پیمانه یا مقدار ژن (Gene-dosage)، به کاهش خطر ابتلا به سرطان مری منجر می‌شود.[۲۷-۲۵و۸]

چند شکلی‌های ژنتیکی: چند شکلی‌های ژنتیکی، تغییرات رایج ارثی در بازهای DNA یا کلید رمز ژنتیکی است که دارای شیوع زیاد و نفوذ کم می‌باشد. در این میان، چند شکلی‌های تک نوکلئوتیدی رایج‌ترین موارد هستند.[۲۸و۹و۸] در زیر چند شکلی‌هایی را که با ESCC و EAC همراهی نشان داده‌اند معرفی شده است:[۲۸]

الف) چند شکلی‌های شناخته شده در ESCC:

۱- آلدییـد دهیـدروژناز ۲ (Aldehyde Dehydrogenase 2 (ALDH2).

۲- الکل دهیدروژناز ۲ (Alcohol Dehydrogenase 2 (ADH2.

۳- آنزیم‌های سم‌زدایی مرحله I که مربوط مسیر فعال‌سازی خانواده سیتوکروم p450 هستند (مانند CYP1A1) و مرحله II (مانند کینین اکسیدوردوکتاز [Quinine Oxidoreductas 1 (NQO1)]).

ب) چند شکلی‌های شناخته شده در EAC:

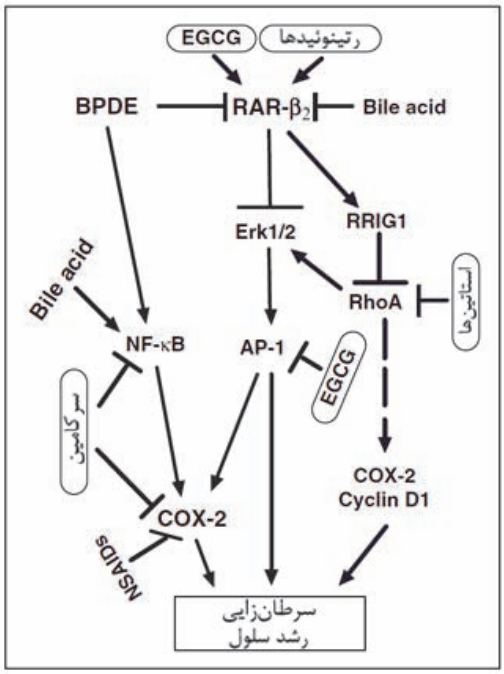
۱- ژن‌ها ترمیم DNA مشتمل بر XPC و XPD، ۲- سیکلین D1، ۳- p73، ۴- آنزیم‌های مرحله II: GSTT1، GSTP1 و GSTM3.

شماری چند شکلی تک نوکلئوتیدی در پروموتور COX-2 در قومیت‌های متفاوت شناسایی شده است.[۲۸] در سال‌های اخیر تلاش‌هایی مبنی بر ساخت ریز آرایه‌های DNA (DNA micro-arrays) و تراشه‌های SNP، توسط شناخت چند شکلی‌های ژنتیکی انجام گرفته است.[۲۸]

نشان‌گرها: تومورهایی مانند ESCC که اغلب در مراحل پیشرفته تشخیص داده می‌شوند، نیاز به یک رویکرد چند جانبه دارند. در دو متاآنالیز که توسط Greer و Gebski در سال ۲۰۰۷ انجام گرفت، تجزیه و تحلیل آزمون‌های تصادفی از شیمی درمانی نئوادجوانت (Neoadjuvant) و رادیوشیمی درمانی پیش از عمل جراحی برای بیماران مبتلا به سرطان مری، تنها افزایش بقای کمی را نشان داد. در دهه اخیر، نشان‌گرهای مولکولی گوناگونی شناسایی شده‌اند که با استفاده از فن‌آوری‌های نوین مولکولی برای شناسایی نشان‌گرهای پیش‌بینی کننده و پیش‌آگهی دهنده در بیماران مبتلا به سرطان مری تحت درمان چند جانبه، مورد استفاده قرار گرفته است.[۲۹] رده‌بندی Hanahan و Weinberg برشش تغییر اساسی (نشانه) مولکولی در ایجاد سرطان تاکید دارد: خودکفایی و خوداتکایی در پیام‌های رشد، عدم حساسیت به پیام‌های ضد رشد، اجتناب از آپوپتوز، تکثیر بالقوه نامحدود، رگ‌زایی پایدار، تهاجم بافتی و متاستاز.[۳۴-۲۹]

درمان مولکولی سرطان مری و ژن درمانی: شناختن تغییرات مولکولی که در سرطان مری رایج می‌باشد، به ابداع روش‌های درمانی جدید بر پایه این تغییرات انجامیده است. عمده ژن درمانی‌های متفاوتی را که تاکنون آزمایش شده است، در جدول ۲ مشاهده می‌شود.[۴] پژوهش‌ها حاکی از نقش اسید رتینوییک در سرکوب بیان EGFR و سیکلین D1 است (شکل ۱). مطالعات آزمایشگاهی نشان می‌دهد که سلول‌های سرطانی که RAR-β2 را بیان نمی‌کنند، نسبت به اسید

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-09-17]



شکل- ۱: هدف گرفتن RAR-β2 به عنوان یک راه حل برای جلوگیری از سرطان مری. BPDE و اسید صفراوی عامل‌های خطر در سرطان‌زایی مری هستند. اعتقاد بر این است که این عامل‌ها از طریق مهار بیان RAR-β2 و تنظیم رو به بالای فسفوریلاسیون ERK1/2 و بیان EGFR عمل می‌کنند که به القای بیان COX-2 و AP-1 منجر می‌شود. افزون بر این، BPDE و اسید صفراوی می‌توانند NF-κB را جهت بیان بیش‌تر COX-2 فعال نماید. BPDE می‌تواند بیان RRIG1 را (احتمالا از طریق کاهش RAR-β2) کاهش دهد. RRIG1 تاثیر RAR-β2 را بر رشد و بیان ژن سلول‌های سرطانی میانجی‌گری می‌کند. پروتیین RRIG1 به RhoA متصل شده، فعالیت آن را مهار نموده و در پی آن فسفوریلاسیون ERK1/2 و بیان COX-2 و سیکلین D1 را مهار می‌کند. این عمل به کاهش تهاجم، تکثیر و شکل‌گیری کلونی سلول سرطانی می‌انجامد. بنابراین هدف‌گیری این ژن توسط EGCG، Curcumin و استاتین‌ها می‌تواند به طور موثری از سرطان مری جلوگیری کند.[۴]

رتینوییک مقاوم هستند.[۴] NSAIDها نیز می‌توانند آپوپتوز را القا کنند. NSAIDها با افزایش آپوپتوز و در نتیجه کاهش اندازه کلون در کاهش خطر ابتلا به EAC نقش دارند. NSAIDها می‌توانند از تکثیر سلول‌های سرطانی و رگ‌زایی جلوگیری نمایند.[۳۵و۳۶] EGCG و سایر آنالوگ‌های آن دارای فعالیت‌های ضد اکسیدانی بوده، آنزیم‌های متابولیزه کننده زنوبیتویک‌ها را تعدیل کرده و از پیشرفت تومور جلوگیری می‌کنند. EGCG پیام رسانی عامل‌های رشد (EGFR و ERK 1/2) را مهار می‌کند. هم‌چنین می‌تواند از فعالیت متالوپروتیینازهای ماتریکس Matrix Metalloproteinase (MMP) نوع دو و ۹ ممانعت کند. کارکرد مهاری EGCG می‌تواند بیان سیکلین D1 و COX-2 را هدف‌گیری نماید. EGCG می‌تواند به بسته BH3 در پروتیین ضد آپوپتوزی Bcl-2 متصل شده و آپوپتوز را القا کند.[۳۷]

ژن درمانی با استفاده از جایگزینی p53: ناهنجاری‌های p53 در ۴۰ تا ۶۰ درصد بیماران سرطان مری و حتی در ضایعات پیش سرطانی آن مشاهده شده است. در واقع تغییرات ژنتیکی p53 پیشگوی مناسبی برای پاسخ درمانی و بقا می‌باشد.[۳۸] ترانس فکشن (فاژ آلایی) نوع طبیعی p53 به علت فراوانی جهش آن در EAC و SCC و نقش مرکزی آن در تنظیم رشد و آپوپتوز، یک روش درمانی جالب برای سرطان مری است. Tagawa در ژاپن نشان داد که وقتی سلول‌های سرطانی دارای جهش p53، توسط نوع وحشی p53 ترارسانی (منتقل) می‌شوند، نسبت به شیمی درمانی و پرتو درمانی بسیار آسیب‌پذیر خواهند شد. آن‌ها کارآمدی ضد توموری این روش را در آزمایشگاه و موجود زنده با استفاده از ناقل آدنوویروس نوترکیب Ad5CMV-p53 در ESCC ارزیابی کردند. در این آدنوویروس نوع پنج، ناحیه E1 توسط cDNA ژن p53 جایگزین شده است. این ناقل به خوبی توانست ژن p53 را تحویل هدف دهد. به دنبال بیان p53، القای پروتیین p21 و مرگ سلولی از طریق آپوپتوز انجام گرفت. کارآمدی این روش در ESCC نسبت به روش مشابه در گلیوبلاستوم، سرطان پستان و سرطان گردن رحم کم‌تر بود. روش دیگری که توسط Matsubara انجام گرفت استفاده از انتقال p53 توسط ناقل پلاسمیدی بود. تحویل ژن توسط پلاسمید در صورتی که همراه با یک انرژی فیزیکی برای کمک به ورود پلاسمید به سلول نباشد روش ناکارآمدی خواهد بود.[۳۹و۳۸و۸]

ژن درمانی با استفاده از جایگزینی p21WAF1: Fuji اثر ضد توموری p21WAF1 را در سلول‌های سرطانی مری بررسی کردند. بیان این ژن که به واسطه ناقل آدنوویروس انجام گرفت، توانست رشد سلول‌ها را کاهش دهد. مهار رشد سلول‌ها با القای Involuvrin، یک نشانگر تمایز سلول‌های سنگفرشی، همراه بود. بر اساس این مطالعه، آن‌ها ژن درمانی p21WAF1 را با استفاده از فن‌آوری تفنگ ژنی انجام دادند. تحویل ژن با استفاده از تفنگ ژنی، از یک موج شوک برای تسریع ورود ریزذرات پوشیده از پلاسمید به سلول یا بافت هدف استفاده می‌کند. از آن‌جا که این روش به گیرنده‌های سطحی سلول وابسته نیست، می‌تواند ژن‌ها را به دامنه وسیعی از سلول‌های پستانداران وارد نماید. Zhang در سال ۲۰۰۷ گزارش کرد که تفنگ ژنی از سایر

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-09-17]

روش‌های تحویل ژن، ساده‌تر بوده و کم‌تر تهاجمی است. سلول‌هایی که p21WAF1 را بیان نمی‌کردند، پس از به کارگیری این روش، مهار قابل توجهی در رشد آن‌ها مشاهده شد. استفاده ترکیبی از ترانس فکشن p21WAF1 و داروی ضد سرطان 5-FU نسبت به استفاده از 5-FU به تنهایی، مهار رشد بیش‌تری نشان داده است.[۳۹] انتقال دوگانه ژن جهت تقویت ژن درمانی می‌تواند تاثیر انتقال یک ژن را افزایش دهد. پژوهش‌های سال ۲۰۰۸ نشان داده است که ژن‌های p14، p16 و p33 قادرند که مرگ آپوپتوزی (مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده) سلول‌های سرطانی را که p53 دریافت کرده‌اند افزایش دهند. هم‌چنین اثر هم افزای mdm2 در ترکیب با ژن p33 و p53 مشاهده شده است.[۳۸] درمان با واسطه ژن‌های خودکشی: این روش بر مبنای ترانس داکت سلول‌های توموری با یک ژن خودکشی و به دنبال آن تزریق سیستمیک یک پیش دارو، معمولا داروی ضد ویروس، می‌باشد. فرآورده آنزیمی که توسط ژن خودکشی رمزدهی می‌شود، پیش داروی غیر سمی را به یک متابولیت بسیار سمی تبدیل کرده و سلول توموری را از بین می‌برد.[۴۲-۳۹و۸]

۱- HSV-TK / گانسیکلوویر: رایج‌ترین روش در ژن درمانی خودکشی، استفاده از تیمیدین کیناز هرپس ویروس نوع ۱ (Herpes Simplex Virus Thymidine Kinase (HSV-TK))/ گانسیکلوویر (Ganciclovir (GCV)) می‌باشد. HSV-TK پیش داروی GCV را به GCV مونوفسفات تبدیل کرده که توسط کینازهای سلولی فسفوریله شده و ترکیب سمی GCV تری‌فسفات را تولید می‌کند. GCV تری فسفات به DNA پیوسته و DNA پلیمراز سلولی را مهار می‌کند. از آن‌جا که سلول‌های پستانداران فاقد HSV-TK هستند، GCV زمانی اثر سمی خواهد داشت که ترانس فکشن سلول‌های با ژن HSV-TK انجام گرفته باشد. در این روش دیده شده است سلول‌های مجاور نیز که توسط HSV-TK ترارسانی نشده‌اند، کُشته شده و در نتیجه، کارآمدی این روش افزایش می‌یابد. این "اثر ناظر (Bystander effect)" توسط ساز و کارهای متفاوتی از جمله انتقال سلول به سلول متابولیت سمی از طریق اتصالات شکاف‌دار انجام می‌گیرد.[۴۰و۳۹] Matsubara در سال ۲۰۰۸ اولین بار اثر درمانی این روش را در الگوی انسانی سرطان مری به آزمون نهادند و نشان داد که ژن p53 می‌تواند بر کارآمدی HSV-TK/GCV تاثیرگذار باشد. Matono نیز نشان داد که رتینوییک می‌تواند اثر ژن درمانی خودکشی را بهبود ببخشد.[۳۹]

۲- اوراسیل فسفوریبوزیل ترانسفراز / ۵-فلوئوروسیتوزین

۵- فلئوروریوراسیل (5-fluorouracil یا 5-FU) یکی از پرکاربردترین ترکیباتی است که در درمان سرطان به کار می‌رود. در سلول‌های پستانداران، 5-FU هم به ۵- فلوئوروریوراسیل تری‌فسفات (5-Fluorouracil Triphosphate (5-FUTP) یا) و هم به ۵-فلئورو-۲'دئوکسی یوریدین ۵'مونوفسفات 5-fluoro-2'deoxyuridine 5'monophosphate (5-FdUMP) تبدیل می‌شود. 5-FUTP به RNA متصل شده و در پردازش RAN اختلال ایجاد می‌کند، در حالی که 5-FdUMP به نحو غیر قابل بازگشت، آنزیم تیمیدیلات سنتاز و در نتیجه ساخت DNA را مهار می‌کند. استفاده از 5-FU به دلیل غلظت موضعی کم و سمیت سیستمیک آن محدود شده است. این محدودیت با ژن درمانی خودکشی توسط پیش دارو/ آنزیم رفع شده است. UPRT می‌تواند با دور زدن واکنش‌های محدود کننده سرعت که توسط آنزیم‌های سلولی کنترل می‌شود، مستقیما 5-FU را به FUMP تبدیل کرده و سمیت 5-FU را افزایش دهد.[۳۹]

درمان ایمونوژن: درمان ایمونوژن یکی از روش‌های ایمنی درمانی است که از ساختارهای DNAی نوترکیب جهت رمزدهی سیتوکین‌ها، پادگن‌های تومور و مولکول‌های فرعی استفاده می‌شود. شمار زیادی از سیتوکین‌ها که پاسخ‌های ایمنی را تعدیل می‌کنند، شناسایی و فعالیت ضد توموری آن‌ها بررسی شده است. اگرچه استفاده مستقیم از درمان سیتوکینی نوترکیب در ریشه‌کن کردن تومور کارآمد است، اما به دلیل نیمه عمر پایین و سمیت آن امکان‌پذیر نیست. روش‌های ژنتیکی اجرا شده شامل ترانسفکشن ژن سیتوکین توسط ناقلان ویروسی، انتقال ژن سیتوکین توسط پلاسمید یا توسط لیپوزوم‌های کاتیونی چند لایه می‌باشد.[۳۹] در سال ۲۰۰۷، Hanari نتیجه درمان ترکیبی استفاده از ژن درمانی خودکشی با HSV-TK/GCV و ژن درمانی ایمنی با IL-21 را منتشر کرد. او نشان داد که تومورهای القا شده با IL-21 در موش‌هایی که کمبود سلول‌های T نداشتند، کاملا ناپدید شدند. این موضوع نشان می‌دهد که IL-21 فعالیت ضد توموری سلول‌های T و کشنده طبیعی را القا می‌کند.[۳۹] روش دیگر بر سلول‌های دندریتی (Dendritic Cell (DC استوار است. DCها که ارایه دهنده پادگن‌های تومور به سلول‌های ایمنی هستند، نقش حیاتی در مراحل نخستین ایمنی سلولی دارند. DC فعال شده توسط ویروس Sendai که غیرقابل سرایت بوده و ژن F در آن حذف شده است

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-09-17]

(Sev/dF) و به صورت DCs/SeV/dF نمایش داده می‌شود، فعالیت ضد توموری بسیار قوی در ESCC دارد. SeV/dF توانایی بسیار بالای جهت ترانسفکشن DCها دارد. تزریق درون توموری DCs/SeV/dF می‌تواند مهار تومور را حتی در مراحلی که کاملا رگ‌دار شده است، انجام دهد.[۳۸]

درمان اونکولیتیک: برای غلبه بر کارآمدی پایین آلوده‌سازی سلول‌های توموری توسط ویروس‌های فاقد صلاحیت از نظر همانندسازی، از ویروس‌های واجد صلاحیت از نظر همانندسازی جهت تکثیر در سلول‌های سرطانی استفاده می‌شود. این ویروس‌ها به عنوان عامل‌های مستقیم کشنده سلولی محسوب می‌شوند که سلول‌های آلوده را با لیز کردن نابود می‌کنند.[۳۹]

۱- هرپس سیمپلکس نوع ۱: HSV-1 به عنوان اولین ویروس مهندسی ژنتیک شده در ویروس درمانی سرطان مری استفاده شد. این ویروس به طور طبیعی خاصیت لیزکنندگی سلولی را داشته و طیف وسیعی از سلول‌ها را لیز می‌کند. این ویروس با ژنوم بزرگ قادر است بدون از دست رفتن خاصیت لیزکنندگی، توسط شمار زیادی ترانس ژن‌های درمانی جایگزین شود. NV1066 یک جهش یافته تقلیل یافته HSV است که از سویه F مشتق شده و دارای یک حذف شدگی در تکرارهای درونی است. NV1066 هم‌چنین دارای الحاق ژن پروتیین فلورسنت سبز تقویت شده Enhanced Green Fluorescent Protein (EGFP) تحت کنترل پروموتور سایتومگالوویروس، جهت تسهیل مشاهده سلول‌های آلوده شده، می‌باشد. تقلیل یافتن NV1066 به دلیل حذف یک نسخه از ژن دیپلویید "نوروویرولانس" است. افزون بر اثر درمانی آن، این سویه توانایی استقرار در سرطان مریِ پیشرفت کرده و متاستاز داده را دارد.[۳۹]

۲- آدنوویروس

آدنو ویروس به نحو قابل توجهی در بسیار از کارآزمایی‌های بالینی در سرطان‌های متعدد استفاده شده است.

برای نمونه استفاده از آدنوویروس ONYX-015 که در آن E1B حذف شده است، توانست با تزریق مستقیم درون توموری در سرطان سلول سنگفرشی دهان به طور انتخابی سلول‌های سرطانی فاقد p53 را لیز نماید.[۳۸]

ژن درمانی ضد رگ‌زایی: از آن‌جا که عامل‌هایی مانند VEGF، عامل رشد هپاتوسیت Hepatocyte Growth Factor (HGF) و سایر ترکیبات رگ‌زا، نقشی قطعی در تهاجم تومور و متاستاز سرطان مری بازی می‌کنند، ژن درمانی ضد رگ‌زایی می‌تواند روشی مناسب علیه مراحل پیشرفته سرطان مری به حساب آید.[۳۸] اخیرا، NK4 به عنوان آنتاگونیست رقابتی سیستم HGF-c-Met جداسازی شده است. جدا از آنتاگونیست HGF، NK4 می‌تواند رگ‌زایی القا شده توسط VEGF و عامل رشد فیبروبلاست پایه‌ای Basic Fibroblast Growth Factor (BFGF) را مهار نماید. بنابراین NK4 یک مولکول با کارکرد دوگانه است که هم به عنوان آنتاگونیست HGF و هم به عنوان مهار کننده رگ‌زایی عمل می‌کند. نشان داده شده است که استفاده از NK4 در ESCC، سلول‌های سرطانی را از نظر رشد و گسترش به حالت "ایستا" تبدیل می‌کند.[۳۸] یکی دیگر از روش‌های جلوگیری از رگ‌زایی تومور، استفاده از RNAی مداخله گر است. اگرچه بسیاری از عامل‌های رشد دخیل هستند، اما آنژیوپویتین-۱ (Angiopoietin-1 (Ang-1)) نقش محوری در رگ‌زایی تومور دارد. اتصال Ang-1 به گیرنده Tie-2 موجب کاهش نفوذپذیری اندوتلیال و افزایش پایداری و بلوغ رگ می‌شود.[۴۳] سرطان مری به طور طبیعی جزء سرطان‌های عروقی است. مطالعات بسیاری نشان‌دهنده نقش Ang-1 در بیماری‌زایی سرطان مری است.[۴۳] استفاده از RNAی مداخله‌گر کوچک Small Interfering RNA (siRNA) می‌تواند به نحو کاملا انتخابی موجب مهار بیان Ang-1 شود. تحویل siRNA به سلول هدف می‌تواند به صورت بیرونی با استفاده از ساخت مصنوعی آن، یا بیان درونی توسط تحویل پلاسمید یا ناقل مناسب انجام گیرد. ساخت مصنوعی siRNA بسیار هزینه بر بوده و نشان داده شده است که دارای نیمه عمر کوتاه است، هم‌چنین به دلیل میزان ترانس فکشن پایین، تنها به صورت گذرا می‌تواند ژن هدف را مهار نماید. استفاده از siRNA بر پایه DNA ناقل، نسبت به روش قبلی کارآمدتر بوده اما این روش نیز در بالین محدودیت‌های نسبی دارد.[۴۳] برای غلبه بر این محدودیت‌ها، Xiao-Hong Liu موفق شد یک سیستم بیان بر پایه ناقل آدنوویروس بسازد که در آن رشته‌های سنس و آنتی سنس توالی Ang-1، تحت کنترل پروموتور H1 به شکل ساختارهای سنجاق سر (Hairpin) رونویسی شده و سپس توسط RNase دو رشته‌ای ویژه، به siRNAهای کارکردی پردازش می‌شود. کارآمدی ترانس فکشن در این روش ۱۰۰ درصد گزارش شده است.[۴۳]

درمان هدف‌گیری شده EGFR: EGFR یا ErbB1 یک گیرنده ترانس

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-09-17]

ممبران با فعالیت تیروزین کینازی است. فعال شدن این گیرنده و واکنش‌های پس از آن به تکثیر سلول سرطانی، جلوگیری از آپوپتوز، رگ‌زایی، تهاجم و رشد متاستازی منجر می‌شود.[۴۴] مهارکننده‌های درمانی EGFR به دو دسته‌ی پادتن‌های مونوکلونال و مهارکننده‌های تیروزین کینازی کوچک مولکول Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) تقسیم می‌شوند. مهارکننده‌های تیروزین کینازی کوچک مولکول می‌توانند در درون سلول از طریق رقابت با ATP به قلمرو تیروزین کینازی گیرنده متصل شوند. پادتن‌های مونوکلونال به شکل برون سلولی به گیرنده متصل شده و از اتصال لیگاند و دایمری شدن جلوگیری می‌کند. برخی از پادتن‌های مونوکلونال دارای یک ساز و کار دیگر از طریق سیستم ایمنی هستند. فعال شدن سیستم ایمنی به سیتوتوکسیسیتی سلولی وابسته به پادتن Antibody-Dependant Cellular Cytotoxicity (ADCC) و فعال شدن کمپلمان منجر می‌شود. یک تفاوت مهم دیگر بین این دو ترکیب، ویژگی (Specificity) آن‌ها است. پادتن‌های مونوکلونال بسیار انتخابی عمل می‌کنند در حالی که TKIهای کوچک مولکول می‌توانند گیرنده‌های کینازی دیگر را مهار کنند، بنابراین می‌تواند عوارض جانبی زیان‌آوری بر جای بگذارد. تفاوت دیگر این دو ترکیب در فارماکوکینتیک است. TKIهای کوچک مولکول مانند Erlotinib و Gefitinib به شکل خوراکی و بر اساس نیمه عمرشان مصرف می‌شوند. پادتن‌های مونوکلونال مانند Cetuximab و Panitumumab به شکل درون وریدی مصرف می‌شوند و نیمه عمر آن‌ها حتی می‌تواند تا چند روز به طول بی‌انجامد.[۴۴]

استفاده از RAD50 جهش یافته جهت حساس کردن سلول‌های سرطانی به شیمی درمانی: داروهای بر پایه پلاتین که موجب القای آسیب DNA می‌شوند، به عنوان خط اول شیمی درمانی در بسیاری از سرطان‌ها از جمله سرطان مری استفاده می‌شوند. مقاومت سلول‌های سرطانی به آسیب DNA موجب کاهش کارآمدی این ترکیبات از جمله سیس پلاتین (Cisplatin) می‌شود. افزایش ترمیم DNA توسط مجموعه (MRN) Mre11/Rad50/Nbs1، برای مقاومت به شیمی درمانی ضروری است. در زمینه ساخت یک ناقل آدنوویروس نوترکیب که حاوی RAD50 جهش یافته می‌باشد، پژوهش‌هایی انجام گرفته است. RAD50 جهش یافته دارای قلمرو قلابی (Hook domain)، اما فاقد جایگاه کنش با MRE11 و هم‌چنین فاقد قلمروهای C- ATPase terminal و -N که برای ترمیم DNA ضروری هستند، می‌باشد. بیان RAD50 جهش یافته به از دست رفتن کارکرد MRN منجر شده و سلول سرطانی را به شیمی درمانی با سیس‌پلاتین حساس‌تر می‌کند.[۴۵]

مهار بیان ژن α-mannosidase Man2c1: آنزیم آلفا- مانوزیداز آنزیمی است که نقش شکستن شکل آلفای مانوز را بر عهده دارد. سرکوب بیان این ژن می‌تواند موجب متوقف شدن سلول‌ها در مرحله S و مرحله G2 و در نهایت آپوپتوز شود. چندین ساز و کار گوناگون برای توضیح نحوه تاثیر مهار این ژن پیدا شده است که از این میان دو مورد زیر شایان تاکید است:[۴۶]

۱- ایجاد اختلال در کارکرد میکروتوبول‌ها و اسکلت سلولی

۲- افزایش بیان E-cadherin: از آن‌جا که مجموعه E-cadherin-catenin نقش حیاتی در اتصالات بین سلولی و مهار رشد سلولی دارد، افزایش بیان E-cadherin به مهار رشد سلول منجر می‌شود.

واکسن سرطان: ایمنی درمانی سرطان به فعال شدن سیستم ایمنی برای شناسایی پادگن‌های توموری کمک می‌کند. پادگن‌های توموری به دو دسته اصلی تقسیم می‌شوند: ۱- پادگن‌های ویژه تومور Tumor Specific Antigens (TSAs) که برای هر تومور منحصر به فرد می‌باشند و نتیجه جهش در ژن‌های طبیعی هستند. ۲- پادگن‌های همراه تومور Tumor Associated Antigens (TAAs) که پروتیین‌های طبیعی انسانی هستند و در سلول‌های توموری بیش از حد بیان می‌شوند.[۴۷] دسته مهمی از TAAها، ژن‌های گروه سرطان/بیضه Cancer/Testis (CT) هستند. این ژن‌ها تنها در سلول‌های سرطانی و بیضه بیان می‌شوند. پژوهش‌ها نشان داده است که لنفوسیت‌های T کشنده می‌توانند پادگن‌های CT را در بیماران سرطانی (بدون ایمنی درمانی) شناسایی کنند.[۴۷]

MelCancerVac® یک واکسن درمانی سرطان است که بر پایه بار کردن (Load) سلول‌های دندریتی گرفته شده از بیمار، با ماحصل تجزیه سلول (Lysate) توموری Allogeneic ساخته شده است. Lysate سلول توموری به عنوان مخزنی کامل از پادگن‌های گوناگون سرطانی می‌باشد. کلون سلولی ملانوم که برای تولید Lysate سلول توموری به کار رفته است، DDM1.7 می‌باشد.[۴۷] تلاش‌هایی در جهت استفاده از نانو فن‌آوری و نیز فن‌آوری آپتامر، در دست ابداع است[۴۸و۴۹] که در مجموع، در کنار روش‌های تازه‌ای که در این مقاله مورد بحث قرار گرفت، چشم‌اندازی امید بخش را در مسیر درمان اساسی این سرطان در سطح مولکول نوید می‌دهد.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-09-17]

References

1. Kamangar F, Malekzadeh R, Dawsey SM, Saidi F. Esophageal cancer in Northeastern Iran: a review. *Arch Iran Med* 2007;10(1):70-82.
2. Sampliner RE, LaMont JT, Bonis PA. Epidemiology, pathobiology, and clinical manifestations of esophageal cancer. [CD-ROM] UpToDate 17.2; 2009.
3. Demeester SR. Epidemiology and biology of esophageal cancer. *Gastrointest Cancer Res* 2009;3(2 Suppl):S2-5.
4. Xu XC. Risk factors and gene expression in esophageal cancer. *Methods Mol Biol* 2009;471:335-60.
5. Haghdoost AA, Hosseini H, Chamani G, Zarei MR, Rad M, Hashemipoor M, et al. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus in Kerman, Iran. *Arch Iran Med* 2008;11(4):364-70.
6. Jobe B, Hunter J, Thomas C, editors. Esophageal Tumors: Principles and Practice. New York: Demos Medical Publishing; 2009. p. 27-38.
7. Herrera-Goepfert R, Lizano M, Akiba S, Carrillo-García A, Becker-D'Acosta M. Human papilloma virus and esophageal carcinoma in a Latin-American region. *World J Gastroenterol* 2009;15(25):3142-7.
8. Noori Daloii MR. Medical Molecular Genetics in The Third Millennium. Tehran: Samer and Nashre Akhar Publishing; 2009.
9. Noori Daloii MR. Emery's Elements of Medical Genetics. 5th ed. Tehran: Jame-e-Negar and Salemi Publishing; 2009.
10. Hussain S, Bharti AC, Salam I, Bhat MA, Mir MM, Hedau S, et al. Transcription factor AP-1 in esophageal squamous cell carcinoma: alterations in activity and expression during human Papillomavirus infection. *BMC Cancer* 2009;9:329.
11. Corley DA, Kubo A, Levin TR, Block G, Habel L, Zhao W, et al. Helicobacter pylori infection and the risk of Barrett's oesophagus: a community-based study. *Gut* 2008;57(6):727-33.
12. Hu HM, Kuo CH, Lee CH, Wu IC, Lee KW, Lee JM, et al. Polymorphism in COX-2 modifies the inverse association between Helicobacter pylori seropositivity and esophageal squamous cell carcinoma risk in Taiwan: a case control study. *BMC Gastroenterol* 2009;9:37.
13. Früh M, Zhou W, Zhai R, Su L, Heist RS, Wain JC, et al. Polymorphisms of inflammatory and metalloproteinase genes, Helicobacter pylori infection and the risk of oesophageal adenocarcinoma. *Br J Cancer* 2008;98(4):689-92.
14. Ingravallo G, Dall'Olmo L, Segat D, Fassan M, Mescoli C, Dazzo E, et al. CDX2 hox gene product in a rat model of esophageal cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2009;28:108.
15. Noori Daloii MR, Yaghubi MM. Apoptosis or programmed cell death and its relation to cancer. *Razi J* 1999;11(2):11-112. [Persian]
16. Noori Daloii MR, Yaghubi MM. Apoptosis or programmed cell death and its relation to cancer. *Razi J* 1999;11(1):7-27. [Persian].
17. An JY, Fan ZM, Gao SS, Zhuang ZH, Qin YR, Li JL, et al. Loss of heterozygosity in multistage carcinogenesis of esophageal carcinoma at high-incidence area in Henan Province, China. *World J Gastroenterol* 2005;11(14):2055-60.
18. Noori Daloii MR, Sharifi M. Transcription suppression by DNA methylation. *J Biol Edu* 2001;15(48):30-9. [Persian]
19. Oka D, Yamashita S, Tomioka T, Nakanishi Y, Kato H, Kaminishi M, et al. The presence of aberrant DNA methylation in noncancerous esophageal mucosae in association with smoking history: a target for risk diagnosis and prevention of esophageal cancers. *Cancer* 2009;115(15):3412-26.
20. Paulson TG, Galipeau PC, Xu L, Kissel HD, Li X, Blount PL, et al. p16 mutation spectrum in the premalignant condition Barrett's esophagus. *PLoS One* 2008;3(11):e3809.
21. Jobe B, Hunter J, Thomas C, editors. Esophageal Tumors: Principles and Practice. New York: Demos Medical Publishing; 2009. p. 53-60.
22. Li LW, Yu XY, Yang Y, Zhang CP, Guo LP, Lu SH. Expression of esophageal cancer related gene 4 (ECRG4), a novel tumor suppressor gene, in esophageal cancer and its inhibitory effect on the tumor growth in vitro and in vivo. *Int J Cancer* 2009;125(7):1505-13.
23. Dai L, Wang K, Zhang J, Lv Q, Wu X, Wang Y. XRCC1 gene polymorphisms and esophageal squamous cell carcinoma risk in Chinese population: A meta-analysis of case-control studies. *Int J Cancer* 2009;125(5):1102-9.
24. Sharifi R, Allameh A, Biramijamal F, Mohammadzadeh SH, Rasmi Y, Tavangar SM, et al. Relationship between genetic polymorphism of glutathione S-transferase-p1 and p53 protein accumulation in Iranian esophageal squamous cell carcinoma patients. *Indian J Cancer* 2008;45(1):8-12.
25. Tian Y, Luo A, Cai Y, Su Q, Ding F, Chen H, et al. MicroRNA-10b promotes migration and invasion through KLF4 in human esophageal cancer cell lines. *J Biol Chem* 2010;285(11):7986-94.
26. Noori Daloii MR, Alvandi E. Micro RNA: Little but a mysterious method. *Tehran Uni Med J* 1385;64(6):5-19.
27. Ye Y, Wang KK, Gu J, Yang H, Lin J, Ajani JA, et al. Genetic variations in microRNA-related genes are novel susceptibility loci for esophageal cancer risk. *Cancer Prev Res (Phila)* 2008;1(6):460-9.
28. Jobe B, Hunter J, Thomas C, editors. Esophageal Tumors: Principles and Practice. New York: Demos Medical Publishing; 2009. p. 93-102.
29. Vallböhmer D, Brabender J, Metzger R, Hölscher AH. Genetics in the pathogenesis of esophageal cancer: possible predictive and prognostic factors. *J Gastrointest Surg* 2010;14 Suppl 1:S75-80.
30. Noori Daloii-MR, Shahriar Hesami S. Telomerase and its inhibition in cancer. *Tehran Uni Med J* 1388;67(9):599-607.
31. Noori Daloii MR, Ebrahimzade Vesal R. Molecular genetics, diagnosis, prevention and gene therapy in prostate cancer. *Tehran Uni Med J (TUMJ)* 2009;67(1):1-14.
32. Adams L, Roth MJ, Abnet CC, Dawsey SP, Qiao YL, Wang GQ, et al. Promoter methylation in cytology specimens as an early detection marker for esophageal squamous dysplasia and early esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Prev Res (Phila)* 2008;1(5):357-61.
33. Li H, Diao TY, Zhou ZY, Yang FY, Ma Q, Li QH. Relationship between the expression of hTERT and EYA4 mRNA in peripheral blood mononuclear cells with the progressive stages of carcinogenesis of the esophagus. *J Exp Clin Cancer Res* 2009;28:145.
34. Langer R, Ott K, Specht K, Becker K, Lordick F, Burian M, et al. Protein expression profiling in esophageal adenocarcinoma patients indicates association of heat-shock protein 27 expression and chemotherapy response. *Clin Cancer Res* 2008;14(24):8279-87.
35. Jobe BA, Thomas CR, Hunter JG, editors. Esophageal Cancer: Principles and Practice. New York: Demos Med Pubishing; 2009. p. 771-82.
36. Galipeau PC, Li X, Blount PL, Maley CC, Sanchez CA, Odze RD, et al. NSAIDs modulate CDKN2A, TP53, and DNA content risk for progression to esophageal adenocarcinoma. *PLoS Med* 2007;4(2):e67.
37. Yang CS, Wang X, Lu G, Picinich SC. Cancer prevention by tea: animal studies, molecular mechanisms and human relevance. *Nat Rev Cancer* 2009;9(6):429-39.
38. Shimada H, Matsushita K, Tagawa M. Recent advances in esophageal cancer gene therapy. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2008;14(1):3-8.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-09-17]

39. Park JC, Moon C. Gene therapy for esophageal cancer. *Cancer Ther* 2008;6:35-46.
40. Noori Daloii-MR, Nikpur B. Gene therapy in cancer and its advancements. *Razi J* 1999;10(5):9-28. [Persian]
41. Noori Daloii MR. Gene therapy and its outlook. J of Iran Urology. 1373; 1 (4): 65 – 75.
42. Noori Daloii-MR. Gene therapy and its outlook. J of Iran Urology. 1374; 2 (5): 13 – 21.
43. Liu XH, Bai CG, Yuan Y, Gong DJ, Huang SD. Angiopoietin-1 targeted RNA interference suppresses angiogenesis and tumor growth of esophageal cancer. *World J Gastroenterol* 2008;14(10):1575-81.
44. Dragovich T, Campen C. Anti-EGFR-targeted therapy for esophageal and gastric cancers: An evolving concept. *J Oncol* 2009;804108.
45. Abuzeid WM, Jiang X, Shi G, Wang H, Paulson D, Araki K, et al. Molecular disruption of RAD50 sensitizes human tumor cells to cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Invest* 2009;119(7):1974-85.
46. Tian Y, Ju JY, Zhou YQ, Liu Y, Zhu LP. Inhibition of alpha-mannosidase Man2c1 gene expression suppresses growth of esophageal carcinoma cells through mitotic arrest and apoptosis. *Cancer Sci* 2008;99(12):2428-34.
47. Weinert BT, Krishnadath KK, Milano F, Pedersen AW, Claesson MH, Zocca MB. Real-time PCR analysis of genes encoding tumor antigens in esophageal tumors and a cancer vaccine. *Cancer Immun* 2009;9:9.
48. Noori Daloii MR, Ghafrani M. Nanotechnology in laboratory diagnosis and molecular medicine: The importance and outlook. *J Nanotech* 2008;6(123):596-608. [Persian]
49. Noori Daloii-MR, Ghafrani M. Aptamer technology, a new method in molecular medicine, diagnosis and treatment. *J Nanotech* 2000;7(131):357-62. [Persian]

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-09-17]

Tehran University Medical Journal; Vol. 69, No. 6, September 2011: 331-343

Molecular genetics and gene therapy in esophageal cancer: *a review article*

Mohammad Reza Noori Daloii Ph.D.[1*]
Radin Maheronnaghsh[2]
Mohammad Kazem Sayyah[2]

1- Department of Medical Genetics, Faculty of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran Iran.
2- Students of Medicine of Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

[*] Corresponding author: Department of Medical Jenetic, Faculty of Medicine, Tehran, Iran.
Tel: +98- 21- 88953005
email: nooridaloii@sina.tums.ac.ir

Received: November 18, 2010 Accepted: May 17, 2011

Abstract

***Background*:** With approximately 386,000 deaths per year, esophageal cancer is the 6th most common cause of death due to cancer in the world. This cancer, like any other cancer, is the outcome of genetic alterations or environmental factors such as tobacco smoke and gastro-esophageal reflux. Tobacco smoking is a major etiologic factor for esophageal squamous cell carcinoma in western countries, and it increases the risk by approximately 3 to 5 folds. Chronic gastro-esophageal reflux usually leads to the replacement of squamous mucosa by intestinal-type Barrett's metaplastic mucosa which is considered the most important factor causing esophageal adenocarcinoma. In contrast to esophageal adenocarcinoma, different risk factors and mechanisms, such as mutations in oncogenes and tumor suppressor genes, play an important role in causing esophageal squamous cell carcinoma. Molecular studies on esophageal cancers have revealed frequent genetic abnormalities in esophageal squamous cell carcinoma and adenocarcinoma, including altered expression of p53, p16, cyclin D1, EGFR, E-cadherin, COX-2, iNOS, RARs, Rb, hTERT, p21, APC, c-MYC, VEGF, TGT-α and NF-κB. Many studies have focused on the role of different polymorphisms such as aldehyde dehydrogenase 2 and alcohol dehydrogenase 2 in causing esophageal cancer. Different agents including bestatin, curcumin, black raspberries, 5-lipoxygenase (LOX) and COX-2 inhibitors have been found to play a role in inhibiting esophageal carcinogenesis. Different gene therapy approaches including p53 and p21WAF1 replacement gene therapies and therapy by suicide genes have also been experimented. Moreover, efforts have been made to use nanotechnology and aptamer technology in this regard.

Keywords: Dysplasia, esophageal cancer, gastroesophageal reflux, gene therapy, metaplasia, molecular genetics.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-09-17]